

O impacto da infecção por SARS-CoV2 em crianças e adolescentes e os principais biomarcadores de escolha para o seu acompanhamento

The impact of SARS-CoV2 infection in children and adolescents and the main biomarkers of choice for monitoring

DOI:10.34117/bjdv7n1-129

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 05/01/2021

Marcio Vinicius de Abreu Verli

Mestrando em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Professor do Centro Educacional David Pinto (CEDAP)

Endereço: Av. Fernando Correa da Costa, 2367 - Boa Esperança, UFMT, Faculdade de Medicina 2º piso

E-mail: marcioaverli@gmail.com

Anibal Monteiro Magalhães Neto

Doutor em Genética e Bioquímica - Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Professor Associado II da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Endereço: Rodovia MT 100, Km 3,5 s/n Pontal do Araguaia, MT

E-mail: professoranibal@yahoo.com.br

Bruna Martins de Moraes

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Endereço: Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: brunaah.maartins@hotmail.com

Pablo Henrique Dos Santos Cantuaria

Graduando em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Endereço: Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: cantuariaph@gmail.com

Rayane de Almeida Xavier

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Endereço: Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: rayanedealmeidaxavier@gmail.com

Theodora do Nascimento Tancredo

Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

Endereço: Rua Engenheiro Trindade, 229 – Bairro Campo Grande, Rio de Janeiro

E-mail: theodoratancredo@gmail.com

Eva de Fátima Rodrigues Paulino

Mestre em Desenvolvimento Local – Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

Coordenadora do Curso de Enfermagem do Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)

E-mail: eva.trabacademico@gmail.com

Luis Carlos Oliveira Gonçalves

Doutorando em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Professor do Centro Universitário do Rio de Janeiro (UNIRJ)
Farmacêutico Efetivo da Prefeitura de Itaguaí – RJ
Farmacêutico Efetivo da Prefeitura de Angra dos Reis – RJ
Coordenador Geral de Vigilância Sanitária do Município de Itaguaí - RJ
Endereço: Av. Fernando Correa da Costa, 2367 - Boa Esperança, UFMT, Faculdade de
Medicina 2º piso
E-mail: luisogoncalves@yahoo.com.br

RESUMO

Os vírus respiratórios representam as principais causas de doenças respiratórias. Esses problemas vêm aumentando de proporção com o aparecimento do novo coronavírus, relatado pela primeira vez em Wuhan na China e que se espalhou rapidamente pelo mundo recebendo a denominação de pandemia. Complicações provenientes da infecção por coronavírus, mesmo no público até então considerado menos suscetível a doença, vem se mostrando cada vez mais comum em crianças e adolescentes. Pesquisadores têm buscado encontrar novos biomarcadores que visam detectar precocemente essas complicações para que se possa tratar de maneira adequada e eficaz essas complicações. O objetivo geral do presente estudo foi, através de uma revisão narrativa da literatura, identificar os novos achados sobre a pandemia por COVID-19 em crianças e adolescentes, identificando como objetivos específicos as características da síndrome inflamatória multissistêmica e os biomarcadores de escolha para o seu monitoramento e o comportamento da tempestade de citocinas causada por esta doença.

Palavras-chave: Covid-19; Inflamação; Citocinas.

ABSTRACT

Respiratory viruses represent the main causes of respiratory diseases. These problems are increasing in proportion with the appearance of the new coronavirus, first reported in Wuhan in China and spreading rapidly around the world, receiving the name of a pandemic. Complications from coronavirus infection, even in the public previously considered less susceptible to the disease, have been shown to be increasingly common in children and adolescents. Researchers have sought to find new biomarkers that aim to detect these complications early so that these complications can be properly and effectively treated. The general objective of the present study was, through a narrative review of the literature, to identify the new findings on the pandemic by COVID-19 in children and adolescents, identifying as specific objectives the characteristics of the multisystemic inflammatory syndrome and the biomarkers of choice for their monitoring and behavior of the cytokine storm caused by this disease.

Key-words: Covid-19; Inflammation; Cytokines.

1 INTRODUÇÃO

Os vírus respiratórios são agentes altamente patogênicos, e que representam as principais causas de doenças infecciosas do trato respiratório. Este patógeno está muito

presente em crianças com doenças respiratórias agudas, mas em muitos casos se apresentam de forma assintomática (FUJITSUKA *et al.*, 2011; HOWARD *et al.*, 2015).

Poucos dados se referem a epidemiologia e características moleculares dessa família de vírus, principalmente em crianças assintomáticas, que podem transmiti-los mesmo sem uma sintomatologia perceptível, o que dificulta a rastreabilidade (FUJITSUKA *et al.*, 2011; MOE *et al.*, 2016).

Os primeiros casos da doença por coronavírus do ano de 2019 (COVID-19) foram identificados na cidade de Wuhan na China, ainda no mês de dezembro de 2019 e em alguns meses alcançou status de pandemia, chegando ao Brasil em fevereiro de 2020 (ZHU *et al.*, 2020).

Inicialmente as crianças pareciam ser menos afetadas do que os adultos, raramente apresentando as formas graves da doença (SAFADI, 2020), mas achados recentes sugerem que esse grupo pode apresentar uma síndrome inflamatória multissintêmica, que acomete crianças e adolescentes (JIANG *et al.*, 2020).

A busca por biomarcadores mais sensíveis e específicos para acompanhar diferentes doenças e formas de estresse, tem sido o foco de pesquisadores há muitos anos (GONÇALVES *et al.*, 2012; LOPES *et al.*, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2020), principalmente no caso de uma pandemia por um agente agressivo e agudo como o SARS-CoV2 (GONÇALVES & NETO, 2020).

Os Biomarcadores podem ser usados como um indicativo determinável da severidade ou da presença de algum estado de doença, o grau de lesão e o órgão afetado, para elucidar a relação causa-efeito e dose-efeito na avaliação de risco à saúde e para outros fins de diagnóstico clínico-laboratorial (AMORIM, 2003).

O objetivo geral do presente estudo foi, através de uma revisão narrativa da literatura, identificar os novos achados sobre a pandemia por COVID-19 em crianças e adolescentes, identificando como objetivos específicos as características da síndrome inflamatória multissistêmica e os biomarcadores de escolha para o seu monitoramento e o comportamento da tempestade de citocinas causada por esta doença.

2 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA

A síndrome é a forma utilizada para expor uma reação de processo inflamatório sistêmico, ou seja, que atinge todo o organismo, e se desenvolve na presença de diferentes tipos de agentes agressores. Tendo como manifestações clínicas doenças cardiovasculares, renais, respiratórias, hematológicas, gastrointestinais, mucocutâneas,

neurológica e febre persistente, pode evoluir para insuficiência respiratória aguda e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (em adultos está associada à síndrome da tempestade de citocinas) (Knobel, 2006).

Com a pandemia provocada pelo SARS – CoV – 2, um vírus de transmissão predominantemente respiratória, (Dong *et. al*, 2020) e, apesar do trato respiratório ser a via preferencial de multiplicação viral em qualquer faixa etária, com menor gravidade na infância, tem se observado um aumento da gravidade sintomatologia não pulmonar na faixa etária pediátrica (WHITTAKER *et. al*, 2020 ; RIPHAGEN *et. al*, 2020), com sintomas semelhantes à Doença de Kawasaki; (VERDONI *et. al*, 2020) o acometimento gastrointestinal; (TULLIE *et. al*, 2020) o envolvimento cardíaco (variando de miocardite a vasculite aneurismática), e, ainda, o choque circulatório com potencial falência de múltiplos órgãos e óbito (BELHADJER *et. al*, 2020; CHEUNG *et. al*, 2020; GRIMAUD *et. al*, 2020). Essas complicações tem se mostrado um desafio a saúde mundial, apresentando manifestações clínicas incomuns em doenças já conhecidas e com alta incidência, como a Doença de Kawasaki que apresenta características diferentes em seu quadro clínico quando associado com o SARS-CoV-2 (SANTOS *et. al*, 2020).

Uma revisão sistemática recente da literatura sugere (LUDOVIGSSON, 2020) que pré-escolares e especialmente lactentes são suscetíveis à infecção pelo coronavírus e crianças menores de um ano de idade teriam maior probabilidade de desenvolver formas graves ou críticas, com frequência (DONG *et. al*, 2020) de 10,1%. Também foram descritos relatos (RIPHAGEN *et. al*, 2020; VERDONI *et. al*, 2020) de crianças previamente saudáveis que acusaram positivo para SARS-CoV-2 e desenvolveram a síndrome inflamatória grave, com características semelhantes à doença de Kawasaki, mantendo apresentação clínica de febre persistente e disfunção multiorgânica associadas a marcadores inflamatórios elevados (WHO, 2020).

3 OS BIOMARCADORES DE ESCOLHA PARA O ACOMPANHAMENTO DA FORMA GRAVE DA COVID-19

Durante a pandemia de COVID-19, foi relatado o envolvimento de vários biomarcadores como indicadores do estado atual da doença, enquanto outros provaram ser marcadores prognósticos úteis. Achados laboratoriais gerais na infecção por SARS-CoV-2 indicam, geralmente, leucocitose ou leucopenia, com linfopenia acentuada nos estágios iniciais da doença, além de presença de neutrofilia, que tem sido relacionada com um prognóstico desfavorável (LU *et. al*, 2020).

A literatura mostra que cerca de 86% dos pacientes não apresentam gravidade da doença, enquanto 14% necessitam de oxigenoterapia em uma unidade hospitalar e menos de 5% desse grupo necessitam de terapia intensiva (LU *et. al.*, 2020). Em estudo de Li (2020), que envolvia a apresentação clínica de pacientes de diferentes estudos, mostram que os principais sintomas foram: febre (88,3%); tosse (68,6%); mialgia ou fadiga (35,8%); expectoração (23,2%); dispneia (21,9%); cefaleia ou tontura (12,1%); diarreia (4,8%) e vômitos ou náuseas (3,9%).

Embora menos descrita nos casos relatados, a presença de hiposmia/anosmia e hipogeusia/ageusia em pacientes sem rinorreia ou congestão nasal vem ganhando destaque, o que aumenta a possibilidade de comprometimento neurológico direto pela SARS-CoV-2 (MAO *et. al.*, 2020).

Os valores dos biomarcadores relacionados com infecção, incluindo PCR, PCT e VHS, aumentam gradualmente à medida que o estado clínico se deteriora, além de dímero-D, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), LDH, ALT, AST, ureia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amiloide sérica A (WANG *et. al.*, 2020).

Outro marcador sistêmico proposto é a relação plaquetas/linfócitos (RPL), cujo valor prognóstico foi associado ao tempo de internação hospitalar e aos resultados dos casos. Em casos graves, a redução da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e da relação [PaO_2 /fração inspirada de oxigênio (FiO_2)] também foi observada. (WANG *et. al.*, 2020).

Além disso, um parâmetro inovador chamada amplitude de distribuição de monócitos (MDW) aumentou significativamente em todos os pacientes com COVID-19, especialmente naqueles em piores condições clínicas. Para fins prognósticos, observa-se que os valores de LDH, AST, ALT, bilirrubina total, creatinina, troponina cardíaca, dímero-D, PT, PCT e PCR aumentam enquanto a albumina sérica diminui. A quantificação da PCT sérica com titulações seriadas tem sido usada para indicar coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19. A coinfeção leva a uma maior gravidade da condição do paciente, e a concentração de PCT pode indicar as opções terapêuticas mais apropriadas desde o início do quadro, embora sejam necessários mais estudos para apoiar essa abordagem (LIPPI E PLEBANI, 2020).

Pacientes com sinais e sintomas como febre alta, taquipneia e dispneia, além de indicações clínicas da gravidade exigem maior atenção da equipe médica. A progressão dos primeiros sintomas de COVID-19 para sepse é lenta, e o envolvimento extrapulmonar é caracterizado principalmente por insuficiência cardíaca refratária e danos nos rins,

levando cerca de 25% desses pacientes críticos à terapia renal substitutiva. A acentuada evolução para sepse e choque séptico também é citada na literatura e pode atingir uma taxa de incidência superior a 50% em pacientes críticos. (Zhou, *et al*, 2020).

4 A TEMPESTADE DE CITOCINAS NO COVID-19

A alta taxa de mortalidade da COVID-19 está relacionado à ativação desregulada do sistema imune, aumentando excessivamente a resposta imune, causando uma tempestade inflamatória (ZHOU *et al*, 2020). Diversas citocinas inflamatórias em níveis anormais foram detectadas no plasma sanguíneo após infecção pelo SARS-CoV-2, como o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), interleucina (IL)-6 (ZHOU *et al*, 2020), fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-2, 7, 10, e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). (WU *et al*, 2020)

Investigações mais profundas têm demonstrado que monócitos inflamatórios periféricos e células T patogênicas podem estar envolvidos na indução da tempestade de citocinas em pacientes graves com COVID-19. (ZHOU *et al*, 2020; WANG *et al*, 2020). As características clínicas da tempestade de citocinas consistem em febre elevada sustentada, ferritina sérica elevada, triglicérides elevados, pancitopenia, CIVD, disfunção hepática e esplenomegalia. (Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ., 2019).

Outras alterações também estão presentes, como diminuição ou ausência de atividade das células NK, níveis séricos elevados de cadeias de receptores de interleucinas, bem como a presença de hemofagocitose, definida como fagocitose de células sanguíneas como eritrócitos, leucócitos ou plaquetas (CRAYNE *et. al*, 2019).

De forma geral, os fatores que levam ao desenvolvimento da tempestade de citocinas consistem em uma combinação diversa: mecanismos de escape viral para evitar a resposta imunológica antiviral, associada a defeitos genéticos ou adquiridos na defesa do hospedeiro, bem como outras anormalidades imunológicas, como baixos níveis de interferon. Tudo isto culmina em prejuízo no clearance viral, levando à ativação desregulada do sistema imune, Síndrome Respiratória Aguda Grave e falência múltipla de órgãos. (Al-Samkari H, Berliner N., 2018)

Além do tratamento antiviral, o tratamento de complicações imunológicas, incluindo a tempestade de citocinas, utiliza-se de drogas imunodepressivas e imunomodularas. A maioria destas drogas são familiares para médicos reumatologistas, e são utilizadas com base em suas propriedades farmacológicas, como Corticosteroides,

antagonistas do receptor IL-6, incluindo Tocilizumab, antagonistas da IL-1, incluindo anakinra, inibidores de TNF, inibidores da JAK (Janus Associated Kinases), estão entre os agentes utilizados para este propósito. (SARZI-PUTTINI et. al, 2020; ZHANG et. al, 2020).

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O COVID-19 se alastrou rapidamente se tornando uma epidemia mundial. As crianças e adolescentes que, no primeiro momento, pareciam ser menos suscetíveis ao vírus, demonstram outros problemas relacionados a contaminação pela doença. Entender as patologias desenvolvidas em conjunto ao coronavírus neste público em especial se tornou essencial para um melhor plano de ação de combate a essas complicações. Novos biomarcadores devem ser estudados e entendidos para ajudar a detectar precocemente essas complicações.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse no presente estudo.

REFERÊNCIAS

- AL-SAMKARI, H.; BERLINER, N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**. v. 13, n. 1, p. 27-49, 2018.
- AMORIM, L.C.A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev. bras. epidemiol.** v. 6, n. 2, p. 158-170, 2003.
- BELHADJER, Z.; MÉOT, M.; BAJOLLE, F.; KHRAICHE, D.; LEGENDRE, A.; ABAKKA, S.; et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. **Circulation**. p. 1-22, 2020.
- CHEUNG, E.W.; ZACHARIAH, P.; GORELIK, M.; BONEPARTH, A.; KERNIE, S.G.; ORANGE, J.S.; MILNER, J.D. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. **JAMA**. p. 1-3, 2020.
- CRAYNE, C.B.; ALBEITUNI, S.; NICHOLS, K.E.; CRON, R.Q.; The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. **Frontiers in Immunology**. v. 10, 2020.
- DONG, Y.; MO, X.; HU, Y.; QI, X.; JIANG, F.; JIANG, Z.; TONG, S.; Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**. v. 145, n. 6, p. 1-12, 2020.
- DONG, Y.; MO, X.; HU, Y.; QI, X.; JIANG, F.; JIANG, Z.; TONG, S.; Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. **Pediatrics**. v. 145, 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- FUJITSUKA, A.; TSUKAGOSHI, H.; ARAKAWA, M.; GOTO-SUGAI, K.; RYO, A.; OKAYAMA, Y.; MIZUTA, K.; NISHINA, A.; YOSHIKUMI, M.; KABURAGI, Y.; NODA, M.; TASHIRO, M.; OKABE, N.; MORI, M.; YOKOTA, S.; KIMURA, H. A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness. **BMC Infect Dis**. v. 11, n. 168, p. 1-10, 2011.
- GONÇALVES, L.C.O.; BESSA, A.; FREITAS-DIAS, R.; LUZES, R.; WERNECK-DE-CASTRO, J. P.S.; BASSINI, A.; CAMERON, L.C. A sportomics strategy to analyze the ability arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. **Journal of International Society of Sports Nutrition**. v. 9, n. 30, p. 1-9, 2012.
- GONÇALVES, L.C.O.; GODINHO, R.S.; SOUZA, T.C.P.G.; PAULINO, E.F.; SANTIAGO, D.D.C.; NETO, A.M.M. A microalbuminuria como padrão ouro na detecção precoce lesão renal. **Revista Panorâmica**. v. 31, p. 142-150, 2020.
- GONÇALVES LCO & NETO AMM (2020) The use of existing therapeutic agents to combat covid-19. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological** 7(2): 1-11, 2020.
- GRIMAUD, M.; STARCK, J.; LEVY, M.; MARAIS, C.; CHAREYRE, J.; KHRAICHE, D.; et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. **Annals of Intensive Care**. v. 10, n. 69, p. 1-5, 2020.
- HOWARD, L.M.; JOHNSON, M.; WILLIAMS, J.V.; ZHU, Y.; GIL, A.I.; EDWARDS, K.M.; GRIFFIN, M.R.; LANATA, C.F.; GRIJALVA, C.G. RESPIRA-PERU Group. Respiratory Viral Detections During Symptomatic and Asymptomatic Periods in Young Andean Children. **Pediatr Infect Dis J**. v. 34, n. 10, p. 1074-80, 2015.
- JIANG, L.; TANG, K.; LEVIN, M.; IRFAN, O.; MORRIS, S.K.; WILSON, K.; KLEIN, J.D.; BHUTTA, Z.A. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. **Lancet Infect Dis**. v. 20, n. 11, p. 276-288, 2020.
- KNOBEL, E.; (2006) *Conduitas no paciente grave* 3 ed. **Atheneu**. ISBN 8573798254

LI, L.; TIAN, H.; WANG, Y.; WANG, Z.; LIANG, YUAN, TAO-BI, H.; ZHANG, H.; SUN, W.; YU-PING, W.; 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. **J Med Virol.** v. 1, p. 1-12, 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clin Chem Lab Med.** v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020.

LOPES, J.S.S.; NETO, A.M.M.; GONÇALVES, L.C.O.; ALVES, P.R.L.; ALMEIDA, A.C.; ANDRADE, C.M.B. Kinetics of muscle damage biomarkers at moments subsequent to a fight in Brazilian Jiu-Jitsu practice by disabled athletes. **Frontiers in Physiology.** v. 10, n. 1055, p. 1-9, 2019.

LU, X.; ZHANG, L.; DU, H.; et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. **N Engl J Med.** v. 382, n. 17, p. 1663-1665, 2020.

LUDVIGSSON, J.F.; Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. **Acta Paediatr.** v. 109, p. 1088-1095, 2020. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.** v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.

MOE, N.; PEDERSEN, B.; NORDBØ, S.A.; SKANKE, L.H.; KROKSTAD, S.; SMYRNAIOS, A.; DØLLNER, H. Respiratory Virus Detection and Clinical Diagnosis in Children Attending Day Care. **PLoS One.** v. 11, n. 7, p. 1-13, 2016.

RIPHAGEN S.; GOMEZ X.; GONZALEZ-MARTINEZ, C.; WILKINSON, N.; THEOCHARIS, P. Hyperinflammatory shock in children during COVID - 19 pandemic. **The Lancet.** v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, 2020.

SAFADI, M.A.P. As características intrigantes da COVID-19 em crianças e seu impacto na pandemia. **Jornal de Pediatria.** v. 96, n. 3, p. 265-268, 2020.

SANTOS, B.S.; SANTOS, F.S.; RIBEIRO, E.R.; Relação Clínico-Epidemiológica entre SARS-COV-2 E doença de Kawasaki: Uma revisão integrativa da literatura, **Revista Paulista de Pediatria.** v. 39, 2020.

SARZI-PUTTINI, P.; GIORGI, V.; SIROTTI, S.; MAROTTO, D.; ARDIZZONE, S.; RIZZARDINI, G.; ANTINORI, S.; GALLI, M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? **Clinical and Experimental Rheumatology.** p. 337-342, 2020.

TULLIE, L.; FORD, K.; BISHARAT, M.; WATSON, T.; THAKKAR, H.; MULLASSERY, D.; GIULIANI, S.; BLACKBURN, S.; CROSS, K.; COPPI, P.; CURRY, J. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. **The Lancet Child and Adolescent Health.** v. 4, n. 7, p. 19-20, 2020.

VERDONI, L.; MAZZA, A.; GERVASONI, A.; MARTELLI, L.; RUGGERI, M.; CIUFFREDA, M.; BONANOMI, E.; D'ANTIGA, L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **The Lancet.** v. 395, p. 177-1778, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA.** v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WHITTAKER, E.; BAMFORD, A.; KENNY, J.; KAFOROU, M.; JONES, C.E.; SHAH, P.; et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. **JAMA.** p. 1-11, 2020.

World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 57. Geneva: WHO; 2020.

WU, A.; PENG, Y.; HUANG, B.; DING, X.; WANG, X.; et. al.; Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host & Microbe**. v. 27, n. 3, p. 325-328, 2020.

ZHANG, W.; ZHAO, Y.; ZHANG, F.; WANG, Q.; et. al., The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. **Clinical Immunology**. v. 214, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**. v. 395, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G.F.; PHIL, D.; TAN, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**. v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.